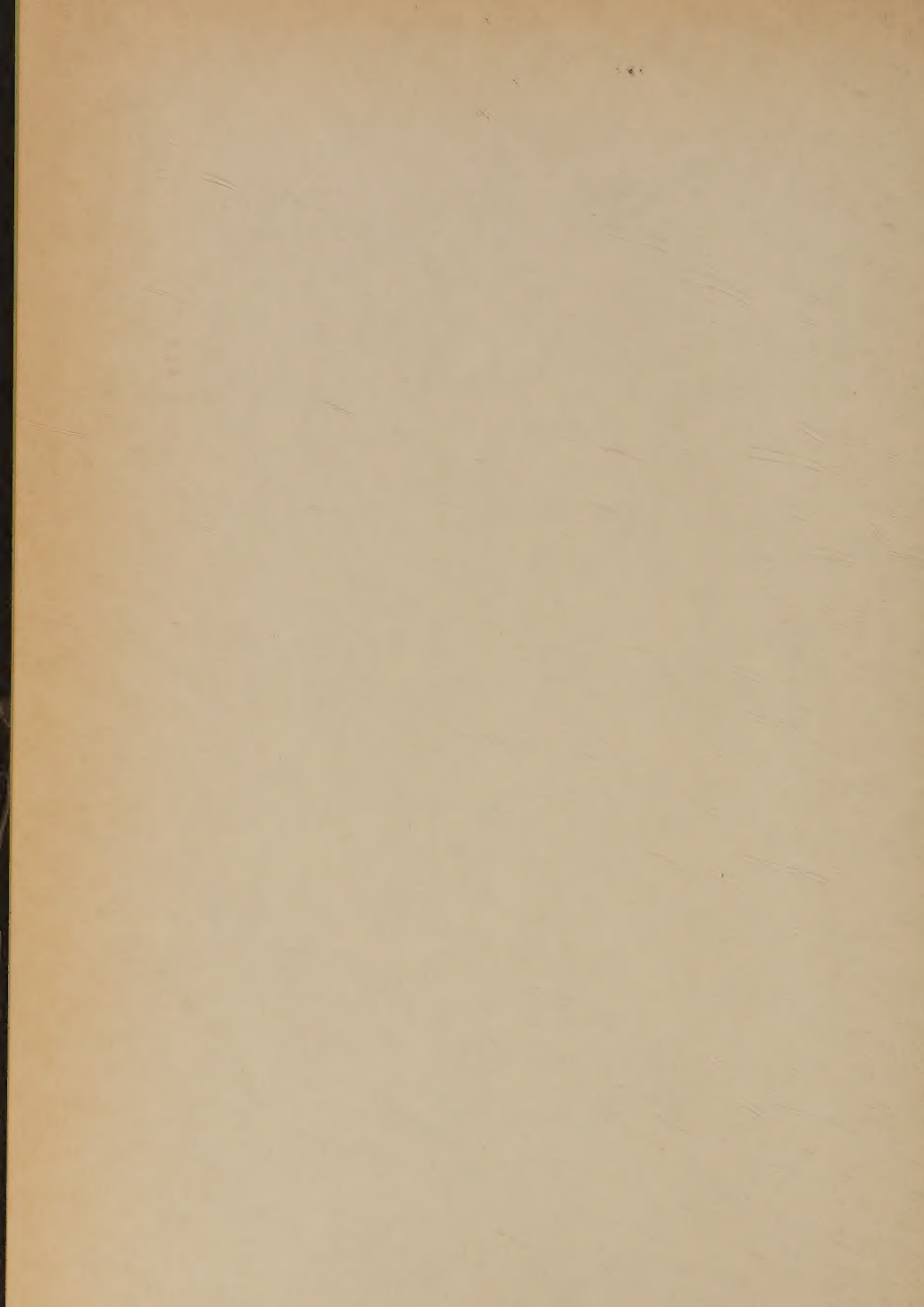


EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DAS KURZWIRKENDE I. V. NARKOTIKUM
2-METHOXY-4-ALLYLPHENOXYESSIGSÄURE-N, N-DIÄTHYLAMID

VON

JOSEPH I. KRAMER

1964
=



EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN

ÜBER DAS KURZWIRKENDE I. V. NARKOTIKUM

2-METHOXY-4-ALLYLPHENOXYESSIGSÄURE-N, N-DIÄTHYLAMID

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der

Hohen Medizinischen Fakultät der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

JOSEPH I. KRAMER

aus Brooklyn/USA

Dekan: Professor Dr. Thomsen

Referent: Professor Dr. R. Frey

Tag der mündl. Prüfung: 26. Juli 1964



MEINEN ELTERN
UND DER
PENN-LEE STIFTUNG

THE
JAMES W. WALKER
AND HIS
BROTHERS



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Einleitung	1
2. Chemie	2
3. Pharmakologie	2
4. Anaesthetische und analgetische Eigenschaften	3
5. Klinisches Bild der Narkose	4
6. Analgesie	4
7. Muskelerschlaffung	4
8. Beeinflussung der Atmung	4
9. Beeinflussung des Kreislaufs	6
10. Verdauungstrakt	7
11. Skelettmuskulatur	7
12. Beeinflussung der Gallenfunktion	7
13. Nierenfunktion	7
14. Bisherige klinische Erfahrungen	8
15. Eigene Untersuchungen	8
16. Methodik	9
17. Ergebnisse	10
Pulsfrequenz (P) - Tabelle 1 - Abb.1	
Schlagvolumen (V_s) - Tabelle 2 - Abb.2	
Minutenvolumen (V_m) - Tabelle 3 - Abb.3	
Herzleistung (L) - Tabelle 4 - Abb.4	
Peripherer Widerstand (W) - Tabelle 5 - Abb.5	
18. Diskussion	11
19. Vorzüge des Mittels	13
20. Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Mitteln	13
21. Indikationen für die Anwendung des Phenoxyessigsäureamid-Derivates (nach CORSSON)	13

22. Kontraindikationen für die Anwendung des G 29505	14
23. Schlußfolgerungen	14
24. Zusammenfassung	15
25. Literatur	16

1. EINLEITUNG

"Die Entwicklung intravenös zugeführter Narkosemittel hat mit den jüngsten eindrucksvollen Fortschritten auf dem Gebiet der Inhalationsnarkose nicht Schritt gehalten; dies, obwohl die intravenöse Narkose schon seit langem als besonders vorteilhaft und unter gewissen Umständen den Inhalationsmethoden überlegen gilt. Geringer apparativer Aufwand, leichte Verabfolgung, schnelle Wirkung, Steuerbarkeit und relatives Fehlen von Nachwirkungen sind angenehme Eigenschaften dieser Technik. Fehlende Analgesie und dämpfende Wirkung auf Atmung und Kreislauf sind jedoch Nachteile der meisten intravenösen Narkotika, besonders der Barbiturate." (CORSEN, 4).

Evipan (Hexobarbiton) und zwei verwandte Verbindungen, Thialbarbiton (Kemithal) und Thiopentan (Trapanal) gehören zu den gebräuchlichsten der kurzwirkenden Barbiturate.

Die erwähnten Substanzen aus der Barbitursäuregruppe sind jedoch auf Grund verschiedener Mängel weit davon entfernt, ideale Narkosemittel darzustellen. Sie wirken zwar schnell und kurzzeitig und können durch wiederholtes Injizieren kleiner Mengen in der Wirkung etwas gesteuert werden, sie werden aber, und darin besteht ein erheblicher Nachteil, langsam abgebaut und können bis zu 24 Stunden, nach Injektion einer Sättigungsdosis, im Blut nachgewiesen werden.

Die Thiobarbiturate werden infolge ihrer großen Lipidlöslichkeit vom Fettgewebe besonders rasch aufgenommen und von dort nur langsam an das Blut abgegeben, überwiegend in der Leber abgebaut und über die Nieren ausgeschieden. Den Barbituraten und Thiobarbituraten sind beträchtliche Nebenwirkungen eigen, in erster Linie ein hemmender Effekt auf das Atemzentrum und eine depressorische Wirkung auf das Myokard. Diese nachteiligen Eigenschaften schränken die Anwendungsmöglichkeiten der Barbiturate ein.

Vor einigen Jahren wurde in einer von der Firma Geigy durchgeführten Untersuchung über Amine der Phenoxyessigsäure festgestellt, daß das Diäthylamid der 2-Methoxy-4-allylphenoxyessigsäure G 29505 (Geigy) und Estil (Reiss) sowohl hypnotische als auch anaesthetische Eigenschaften aufwies (15). Die weiteren Untersuchungen ergaben, daß G 29505 ein neuartiges intravenöses Kurznarkotikum darstellt und sich von den Barbituraten deutlich unterscheidet (5, 6, 14, 16).

Das Präparat G 29505 befindet sich in Deutschland noch in der klinischen

Prüfung, in Frankreich wurde es inzwischen den Anaesthesisten frei im Handel zur Verfügung gestellt. Die Firma Reiss (Berlin) brachte ein Phenoxyessigsäureamid-Präparat unter dem Namen "Estil" vorübergehend in den Handel.

2. CHEMIE

2-Methoxy-4-allylphenoxyessigsäure-N, N-diäthylamid ist ein farb- und geruchloses Öl. Die Substanz ist in Wasser fast unlöslich, jedoch leicht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Siedepunkt: 143-145°/0,001 Torr, Brechungsindex: n_D^{20} : 1,5321. Das Phenoxyessigsäureamid hat einen bitteren Geschmack und zeigt, wenn es auf die Zunge gebracht wird, lokalanaesthetische Eigenschaften. Während der regelmäßig auftretenden Phase der Apnoe wurden die ballistocardiographischen Registrierungen durchgeführt. Von den 10 Registrierungen konnten 7 ausgewertet werden; bei dreien wurde die Registrierung durch äußere Störungen unterbrochen, so daß sie nicht verwertbar waren.

Folgende Werte wurden ermittelt: Schlagvolumen (Vs), Pulsfrequenz (Fr), Minutenvolumen (Vm), peripherer Widerstand (W) und Herzleistung (L).

Die Registrierung erfolgte zunächst während einer Ruheperiode (bis 11 Minuten), dann möglichst schnell hintereinander nach i.v. Injektion des Phenoxyessigsäureamids (bis 95 Sekunden nach Injektion), weiterhin im Abstand von mehreren Minuten während einer Nachperiode, in der die Versuchspersonen erwachten und voll ansprechbar waren (bis 15 Minuten nach i.v. Injektion).

3. PHARMAKOLOGIE

Das Phenoxyessigsäureamid verursacht bei Mäusen und Ratten das Aussetzen spontaner Bewegungen, ein ausgeprägtes Abnehmen der Sensibilität bei relativ geringer Atemdepression, nach großen Gaben Ausfall der miotischen Reflexe sowie der Stell- und Lagereflexe, ferner Ausfall der Reaktion auf Schmerzreize.

THUILLIER fand, daß die Narkose ohne vorhergehende Erregung einsetzte. Letale Dosen führten zuerst zu einer Atemlähmung, sekundär erfolgte der Herzstillstand, unter Umständen nach mehrstündigem Koma.

G 29505 wies eine antikonvulsive Wirkung besonders dann auf, wenn die Verbindung in solchen Mengen verabfolgt wurde, welche noch keine narkotische Wirkung aufwies. Bei der Prüfung der Wirkung des G 29505 gegenüber Strych-

nin und Cardiazol fand sich eine Schutzwirkung gegen beide Substanzen.

Bei peroraler Zuführung der Substanz wurde das deutliche Fehlen toxischer Wirkungen bemerkt. Der Grund dafür ist, daß die Aufnahme aus dem Verdauungstrakt, verglichen mit Abbau und Inaktivierung, recht langsam erfolgt. Auch nach chronischer Verabreichung im sechswöchigen Tierversuch waren keine schädigenden Folgen nachzuweisen. Histologische Untersuchungen von Leber, Milz und Nieren dieser Versuchstiere ergaben keine Hinweise für pathologische Veränderungen.

4. ANAESTHETISCHE UND ANALGETISCHE EIGENSCHAFTEN

Es kann allgemein festgestellt werden, daß Estil ein starkes Hypnotikum darstellt. Die Schnelligkeit, mit welcher der Schlaf herbeigeführt wird, ist abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit, von Kreislaufzeit und vom Ort der intravenösen Injektion. Wenn langsam injiziert wird, tritt eine Geschmacksempfindung und ein Prickeln auf.

HUGUENARD untersuchte die Wirkung von G 29505 auf die Atmung bei Katzen und Kaninchen. Er fand nach i.v. Injektion von 20 mg/kg, daß sich die Atmung proportional zur Dosierung erhöhte. Eine Morphin-bedingte Atemdepression beim Kaninchen ließ sich ebenfalls durch 20 mg G 29505/kg aufheben. Die Substanz weist eine sehr kurze Latenzzeit und Narkosedauer auf. Operativ ausreichende Narkose tritt nach der tachypnoischen Phase auf (60 bis 90 Sekunden) und hält bei einer Gabe von 4 mg/kg zwei bis drei Minuten an. Auf Grund dieser kurzen Narkosedauer müssen also alle Vorbereitungen für den operativen Eingriff vor der Injektion abgeschlossen sein, damit eine zweite Injektion nicht notwendig wird.

THUILLIER und DOMENJOZ haben nach der Methode von GORDONOFF eine quantitative Untersuchung der analgetischen Wirkung von Estil durchgeführt. Bei Kaninchen wurde die Reizschwelle nach elektrischer Erregung der eröffneten Pulpa der Schneidezähne bestimmt und am folgenden Tag die Beeinflussung der Reizschwelle nach i.v. Verabreichung von G 29505 untersucht. Die Reizschwelle unbehandelter Tiere betrug 1 Volt. Nach Vorgabe von 400 mg G 29505 waren die Schmerzempfindungen ausgeschaltet.

5. KLINISCHES BILD DER NARKOSE

Einige Sekunden nach der i. v. Injektion setzt eine Hyperventilation ein. Diese Wirkung ist eine andere, als sie von den Barbituraten her bekannt ist. THUILLIER beobachtete am Kaninchen, daß das Atemvolumen bis zu 75% und die Atemfrequenz bis 270% zunahmen. BEAUFORT registrierte ebenfalls eine Zunahme des Atemminutenvolumens und der Atemfrequenz. Die Bewußtlosigkeit setzt unmittelbar nach oder bereits mit Beginn der Hyperventilation ein. Der Gipfel der Hyperventilation ist ungefähr 30 Sekunden nach der i. v. Gabe des Mittels erreicht. Anschließend ist eine ausreichende Anaesthetie vorhanden und der chirurgische Eingriff kann durchgeführt werden. Nach der Hyperventilation tritt häufig eine Apnoe auf, der dann wieder die normale Atemtätigkeit folgt.

Der Tonus der Skelettmuskulatur ist herabgesetzt. Die Patienten erwachen sehr schnell aus der Narkose und sind nach wenigen Minuten voll ansprechbar, zeitlich und örtlich orientiert. Postnarkotische Übelkeit oder Erbrechen tritt praktisch nicht auf. Beim Durchschnittspatienten führt eine i. v. Injektion von 10 mg G 29505/kg Körpergewicht bei einer Injektionsgeschwindigkeit von 0,5 bis 1,0 cm³ pro Sekunde zu einer Narkosedauer von 3 bis 10 Minuten.

6. ANALGESIE

G 29505 zeigt eine mäßige analgetische Wirkung, welche länger anhält als die Narkosedauer. Deshalb ermöglicht die Narkose mit G 29505 die Ausführung kurzer, schmerzhafter chirurgischer Eingriffe, wie z. B. Zahnextraktionen oder Incisionen, bei verbessertem postoperativem Wohlbefinden des Patienten.

7. MUSKELERSCHLAFUNG

Die Substanz bewirkt eine leichte Erschlaffung der Muskulatur der Extremitäten sowie erhebliche Erschlaffung der Bauchmuskulatur. Im Anschluß an eine kurze Periode der Kontraktion tritt eine Muskelerschlaffung ein, welche gewöhnlich zur Reposition einfacher Luxationen ausreicht.

8. BEEINFLUSSUNG DER ATMUNG

Nach einer von der Zirkulationszeit abhängigen Latenzperiode von durchschnittlich 40 Sekunden Dauer setzt eine Hyperventilation ein, welche nach BOUREAU

eine echte Hyperventilation darstellt. KERN führt eine vergleichende Untersuchung mit G 29505 und Pentobarbiton durch und fand, daß eine Gabe von 0,25 g G 29505 Amplitude und Frequenz der Atmung vergrößerte; der Effekt tritt nach etwa 40 Sekunden ein und hält etwa 45 Sekunden an. Die anschließende Hypoventilation währte etwa 62 Sekunden. Zehn Minuten später waren alle Meßwerte (Atmungsamplitude und -frequenz, Sauerstoffverbrauch, Vitalkapazität etc.) mehr oder weniger die gleichen wie vor der Injektion. Eine vergleichbare Pentobarbitongabe bewirkte eine Atemdepression, welche 3 Minuten lang meßbar war.

HUGUENARD kam hinsichtlich der Hyperventilation zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Tachypnoe ist nicht nur von der verabfolgten Dosis abhängig;
2. Anwendung derselben Substanz in zwei verschiedenen Lösungsmitteln ergab ähnliche Wirkungen, Injektion der reinen Lösungsmittel ergab keine Tachypnoe;
3. Die Wirkung hängt in ihrer Stärke mehr oder weniger von der Injektionsgeschwindigkeit ab;
4. Die Hyperventilation wird nicht durch vorhergehende Verabfolgung von Opiaten beeinflusst; die von Opiaten bewirkte Atemdämpfung scheint sogar in gewissem Maße durch G 29505 aufgehoben zu werden. Durch vorhergehendes Verabfolgen von Sedativa, z.B. aus der Promazingruppe, scheint die Hyperventilation jedoch in gewissem Maße blockiert zu werden.
5. Die gesteigerte Atmung setzt 10 bis 40 Sekunden nach der Injektion ein;
6. Sie hält knapp eine Minute an;
7. Die nachfolgende Hypoventilation bzw. die Apnoe kann spirometrisch erfaßt werden und ist durch eine Abnahme des Atemvolumens und gelegentlich auch der Atemfrequenz gekennzeichnet. Sie hält etwas länger an als das Stadium der Tachypnoe. HUGUENARD sieht darin eine Auswirkung der Hypokapnie;
8. Die Hyperventilation besteht im wesentlichen aus einer Vergrößerung des Atemvolumens. Die Steigerung der Atemfrequenz bleibt mäßig;
9. Die Wirkung auf die Atmung zeigt sich auch nach Injektion kleiner Dosen.

10. Die Hyperventilation ist nach jeder erneuten Injektion nachweisbar und verursacht keine Unannehmlichkeiten. Die anschließende Hypoventilation kann in Kauf genommen werden, da sie meist durch die vorangegangene Hyperventilation kompensiert ist. G 29505 weist also keine Atemdepression auf und unterscheidet sich somit vorteilhaft von den Barbituraten.

HUGUENARD glaubte, daß die Hyperpnoe von G 29505 durch eine plötzliche Depolarisation des respiratorischen Zentrums zustande kommt. Als Beweis führt er an, daß die Hyperpnoe herabgesetzt werden kann, wenn vorher ein Neurolepticum, das eine Repolarisation bewirkt, verabreicht wurde.

Nach BEAUFORT hat das Phenoxyessigsäureamid neben einer narkotischen Wirkung eine stimulatorische Wirkung auf das Atemzentrum. Andere Wirkungen auf das Atemsystem wurden in der Literatur nicht erwähnt. Es tritt weder ein Laryngo- noch ein Bronchospasmus auf, auch ist nichts bekannt über eine gesteigerte Bronchialsekretion.

Selbst Patienten mit Lungenfibrose oder chronischer Bronchitis kann das Phenoxyessigsäureamid gegeben werden.

9. BEEINFLUSSUNG DES KREISLAUFS

Die Beeinflussung des Blutdruckes erwies sich als unbedeutend. Nur in einigen Fällen wurde eine Wirkung in Form eines leichten Blutdruckabfalls beobachtet. Ein ernstes Problem stellte die Venenunverträglichkeit dar. Das Phenoxyessigsäureamid ist wasserunlöslich und muß deshalb in eine gefäßfreundliche Lösungsform gebracht werden. HUGUENARD zeigte in seinen Untersuchungen, die meist mit der Na-Benzoyatlösung durchgeführt wurden, daß entlang der injizierten Vene eine lokale, von Schmerzempfindung begleitete Reizung auftrat. Diese Reizung war in vielen Fällen noch 49 Stunden nach der Injektion vorhanden und war oft mit der Bildung eines druckempfindlichen, verhärteten Venenstranges verbunden. HUGUENARD glaubt, daß es sich dabei um eine Sklerosierung handelt, die nicht zur Embolisierung führt.

Bei i. v. Injektionen kommt es gelegentlich immer wieder vor, daß unabsichtlich intraarteriell injiziert wird. Die daraus resultierenden Komplikationen sind häufig schwerwiegend, so daß Teile oder ganze Extremitäten amputiert werden müssen. Die meisten diesbezüglichen Veröffentlichungen betreffen Thiopental (BURN und McDUGAL, COHEN, PERRET, WEESE und HENTSCHEL).

WEIS und FISCHER untersuchten die Wirkungen von G 29505 und Estil sowie ihre Lösungsvermittler allein nach Injektion in die Arteria femoralis der Ratte und verglichen diese mit den Folgen nach Injektion von verschiedenen Barbituraten. Sie fanden in der folgenden Reihe zunehmend schwere Funktions- und Gewebsschäden: Thiopental und Emulsion G 29505, G 29505 d-Nyphthyl-Essigsäure (Lösungsmittel in Estil), Estil. In allen untersuchten Fällen war histologisch ein schwerer Kapillar-Gefäßschaden nachweisbar. Mehrere Fälle von Amputationen nach intraarterieller Injektion von Estil sind durch PERRET mitgeteilt worden.

10. VERDAUUNGSTRAKT

HUGUENARD hat nie beobachtet, daß G 29505 zu Übelkeit oder Erbrechen führte, obwohl es gelegentlich an Patienten nach Einnahme einer Mahlzeit verabfolgt wurde.

11. SKELETTMUSKULATUR

Die Erregbarkeit der Skelettmuskulatur wird herabgesetzt; diese Tatsache scheint den Depolarisationseffekt des G 29505 zu bestätigen, wie es schon erwähnt wurde.

12. BEEINFLUSSUNG DER GALLENFUNKTION

Es scheint, daß der größte Teil des G 29505 in der Leber abgebaut wird. Bei Verabfolgung normaler klinischer Dosen wurde keine Veränderung der Leberfunktion beobachtet. Um zu ermitteln, ob extrem große Gaben Leberschäden verursachen, hat KERN Mäusen Mengen bis zu 50 mg/kg verabfolgt, ohne jedoch Veränderungen im Bromosulphonphthaleintest zu beobachten.

Von NONBUO und NISHIMURA wurde festgestellt, daß sich im Tierversuch nach teilweiser Hepatektomie die Dauer der Narkose von 5 auf über 30 Minuten verlängerte.

13. NIERENFUNKTION

Japanische Forscher haben nachgewiesen, daß G 29505 von den Nieren in der ursprünglichen Form und in Form von Abbauprodukten ausgeschieden wird.

14. BISHERIGE KLINISCHE ERFAHRUNGEN

Die ersten Narkosen an Menschen wurden von FREY und HERRMANN an 15 Freiwilligen mit G 29505 durchgeführt. Dabei ergab sich bei einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht und einer Injektionsgeschwindigkeit von etwa 200 mg/30 sec. eine Narkosetiefe, welche den Stadien III/1 - III/2 der Aethernarkose entsprach. Alle Versuchspersonen fielen ohne Excitation sofort in Schlaf. Bei diesen Narkosen wurden zwei bemerkenswerte Erscheinungen festgestellt:

Unmittelbar nach der Injektion von G 29505 trat eine kurze Periode mit Hyperventilation auf und ferner überraschte die Kürze der postnarkotischen Erholungszeit. Fünf Minuten nach Ende der Narkose konnten die Versuchspersonen normal gehen, waren ruhig, zeitlich und örtlich gut orientiert. Keine der Versuchspersonen wies irgendwelche postnarkotischen Komplikationen auf und bei allen bestand vollständige Amnesie. Während der Narkose blieben Blutdruck und Pulsfrequenz stets unverändert. Bei allen Versuchspersonen fand sich ein deutlicher Anstieg der Atemfrequenz und -amplitude.

KREUSCHER, der eine ganze Reihe Patienten untersuchte, fand folgendes: Die neue Zubereitung von G 29505 - es handelt sich um eine 5%ige Lecithin-Emulsion - führte zu weniger Venenirritationen als die alte Lösung, bei der 5%ige Na-Benzoeat verwendet wurde. Die narkotische Wirksamkeit dieses Mittels war genauso gut. Eine Dosis von 5 mg/kg führte zu einer Narkose, deren Dauer zwischen 3 und 5 Minuten schwankte. Eine völlige Muskelentspannung und absolute Analgesie war vorhanden.

KREUSCHER empfahl G 29505 bzw. Estil für rasch durchzuführende Repositionen von Frakturen. Bei Incisionen und Ausräumungen von Abszeßhöhlen war das Mittel nicht ausreichend. Die narkotisierten Patienten erreichten sehr schnell ihre volle Ansprechbarkeit, ihre zeitliche und örtliche Orientiertheit und konnten 10 Minuten nach Erwachen selbständig stehen und gehen.

15. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Bisher lagen wenige klinische Untersuchungen vor über das Verhalten des Herzkreislaufsystems unter der Phenoxyessigsäureamid-Narkose. FREY fand keine Blutdruck- und Pulsfrequenzänderungen. Die Ballistocardiographie nach KLENSCH bot sich deshalb besonders an, weil in der apnoischen Phase gut registriert werden konnte.

Das besondere Ziel der Untersuchungen war festzustellen, wie sich der Gefäßwiderstand, das Schlag- und Minutenvolumen, die Herzfrequenz und die Herzleistung unter der Wirkung von G 29505 verhalten.

Tabelle 1
Pulsfrequenz (P)

	Ruhewerte	Werte nach Injektion	
Zeit	15 Min.	25 - 95 Sec.	2 - 15 Min.
Maximal- Minimal- Werte	73 - 108	78 - 155	73 - 133
Mittelwerte (Änderungen in %)	87 (100 %)	106 (+ 24%)	84 (- 3%)

Werte der einzelnen Versuchspersonen nach Injektion.

	Ruheperiode (Mittelwerte)	Maximal- Minimal- Werte	Nachperiode (Mittelwerte)
Zeit	15 Min.	25 - 95 Sec.	2 - 15 Min.
1.	87	110 - 115	82
2.	73	114	84
3.	93	88 - 113	86
4.	94	88 - 150	73
5.	108	119 - 130	113
6.	80	121 - 155	78
7.	84	78 - 122	72

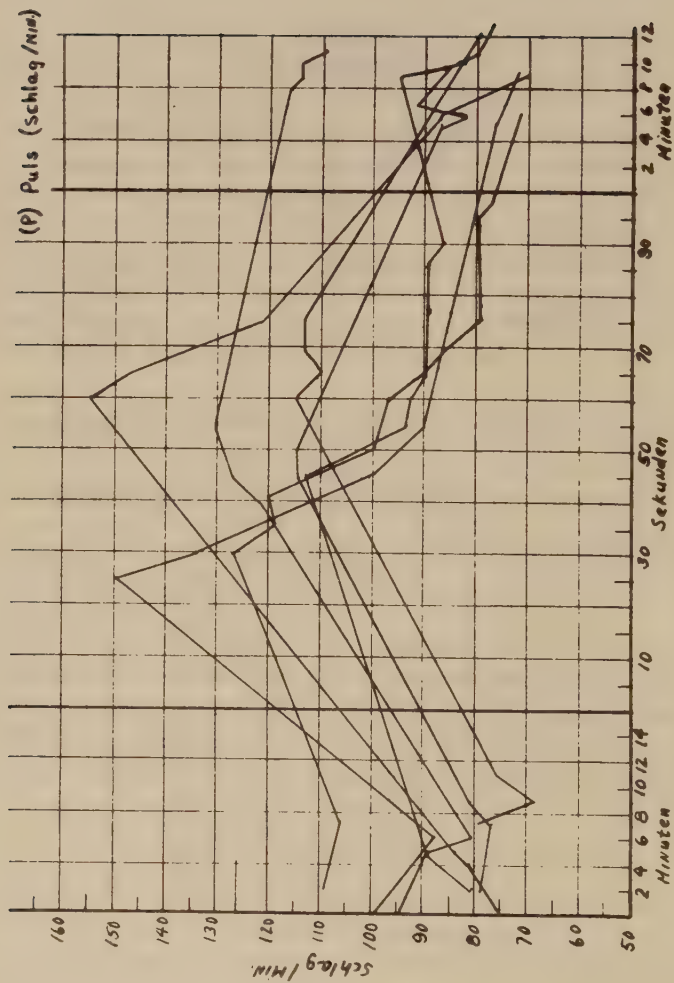


Abb. 1

Tabelle 2
SCHLAGVOLUMEN Vs (ml)

	Ruhewerte	Werte nach Injektion	
Zeit	15 Min.	25 - 95 Sec.	2-15 Min.
Maximal-Minimal-Werte	20.5 - 91.3	26.2 - 131.0	20.6 - 67.2
Mittelwerte (Änderungen in %)	47.7 (100 %)	62.2 (+ 47 %)	41.6 (- 10%)

Werte der einzelnen Versuchspersonen nach Injektion.

	Ruheperiode (Mittelwerte)	Maximal- Minimal- Werte	Nachperiode (Mittelwerte)
Zeit	15 Min.	25 - 95 Sec.	2 - 15 Min.
1.	51.0	131.0 - 66.4	38.9
2.	53.2	77.2 - 65.4	40.8
3.	41.2	60.2 - 26.2	37.4
4.	42.5	66.0 - 45.5	42.8
5.	24.5	35.1 - 27.0	25.3
6.	85.8	102.2 - 69.2	67.2
7.	35.5	118.5 - 49.3	38.5

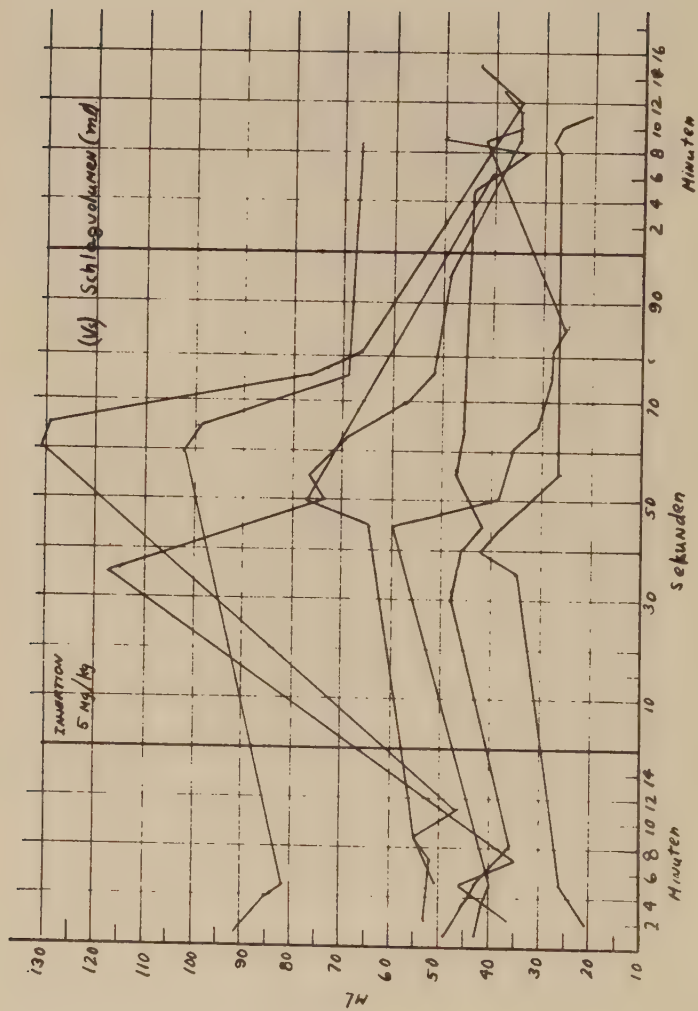


Tabelle 3

Minuten Volumen Vm (Liter)

	Ruhewerte	Werte nach Injektion	
Zeit	15 Min.	25 - 95 Sec.	2 - 15 Min.
Maximal-Minimal-Werte	2.3 - 6.9	2.3 - 15.8	2.8 - 3.8
Mittelwerte (Änderungen in %)	4.0 (100 %)	6.78 (+169%)	3.5 (- 13%)

Werte der einzelnen Versuchspersonen nach Injektion.

	Ruheperiode (Mittelwerte)	Maximal-Minimal-Werte	Nachperiode (Mittelwerte)
Zeit	15 Min.	25 - 95 Sec.	2 - 15 Min.
1.	3.7	7.3 - 15.0	3.2
2.	4.2	7.6 - 8.9	3.8
3.	3.8	2.3 - 6.8	3.3
4.	4.0	4.0 - 9.9	3.2
5.	2.5	3.5 - 4.3	2.9
6.	6.9	8.4 - 15.8	5.2
7.	3.2	3.8 - 14.5	2.8

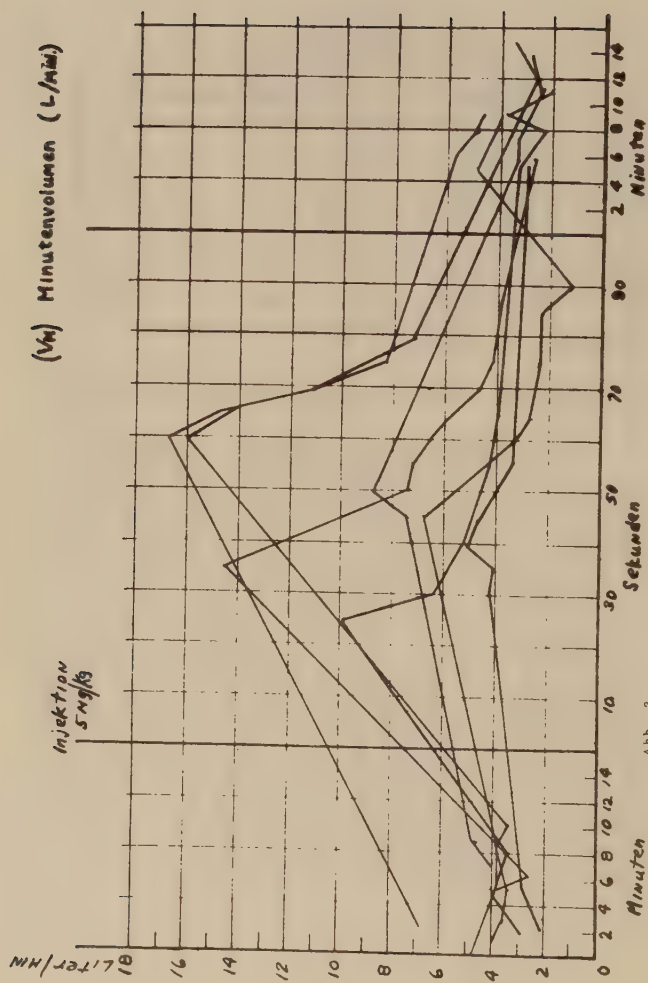


Abb. 3

Tabelle 4

Leistung L (mkg/min.)

	Ruhewerte	Werte nach Injektion	
Zeit	15 Min.	25 - 95 Sec.	2 - 15 Min.
Maximal-Minimal-Werte	2.8 - 8.9	2.9 - 21.8	2.6 - 7.5
Mittelwerte (Änderungen in %)	5.3 (100 %)	9.4 (+ 83 %)	3.9 (- 26%)

Werte der einzelnen Versuchspersonen nach Injektion.

	Ruheperiode (Mittelwerte)	Maximal-Minimal-Werte	Nachperiode (Mittelwerte)
Zeit	15 Min.	25 - 95 Sec.	2 - 15 Min.
1.	5.0	3.6 - 21.8	4.3
2.	5.3	12.2 - 14.4	4.6
3.	5.0	2.9 - 8.6	4.2
4.	5.5	5.6 - 13.8	4.5
5.	3.3	4.2 - 6.0	3.3
6.	8.6	10.3 - 19.3	6.8
7.	4.6	5.2 - 19.7	3.7

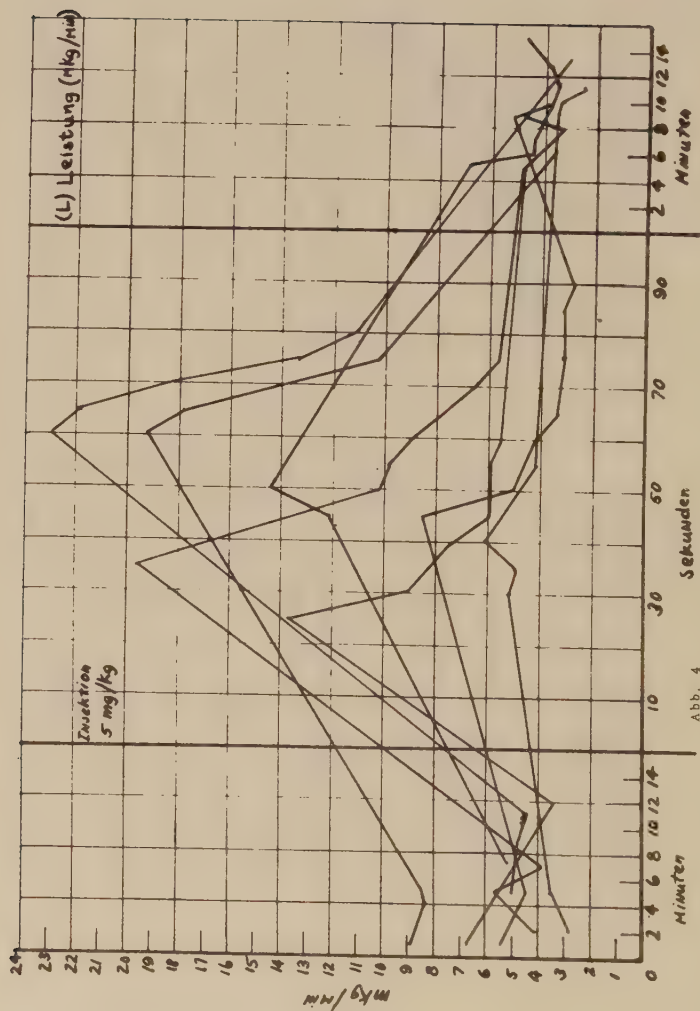


Tabelle 5

Widerstand W (dyn sec cm^{-5})

	Ruhewerte	Werte nach Injektion	
Zeit	15 Min.	25 - 95 Sec.	2 - 15 Min.
Maximal-Minimal-Werte	1045 - 3320	455 - 3220	1300 - 3570
Mittelwerte (Änderungen in %)	2047 (100 %)	1487 (-30 %)	2352 (- 11%)

Werte der einzelnen Versuchspersonen nach Injektion

	Ruheperiode	Maximal-Minimal-Werte	Nachperiode (Mittelwerte)
Zeit	15 Min.	25 - 95 Sec.	2-15 Min.
1.	2020	600 - 1240	2488
2.	1762	1285 - 1290	2367
3.	1997	1090 - 3220	2037
4.	2047	830 - 1920	2775
5.	2833	1375 - 2055	2425
6.	1070	455 - 860	1460
7.	2597	555 - 2085	2910

(W) Widerstand (dyn. Sec./cm²)

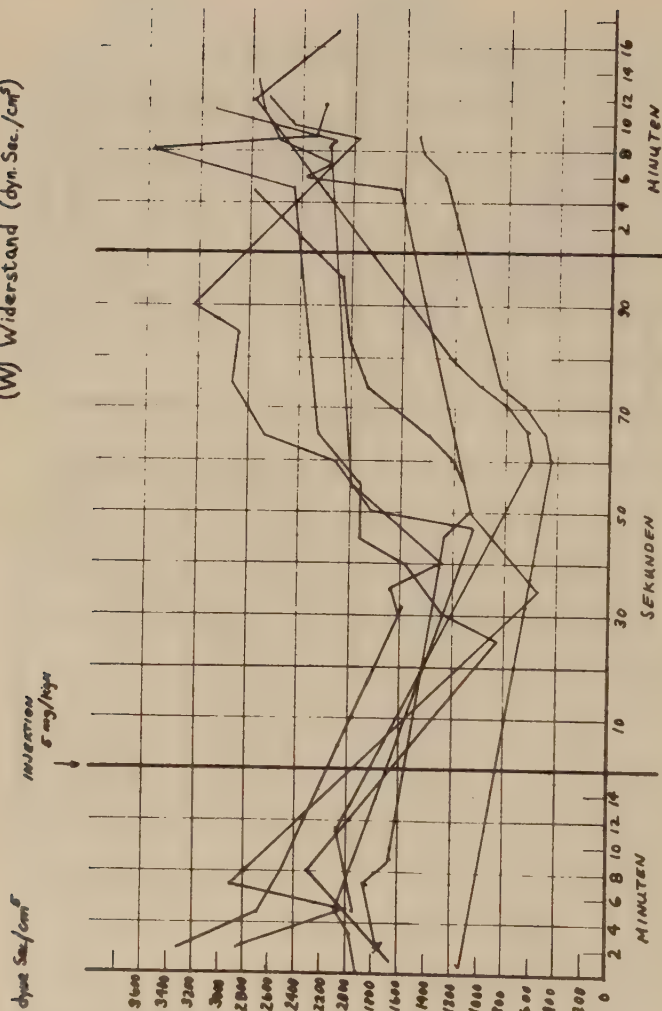


Abb. 5

16. METHODIK

Eine ausführliche Beschreibung des Prinzips der Ballistocardiographie findet sich bei KLENSCH sowie EGER und HÜGIN. Die Untersuchungen wurden an zehn gesunden Personen (8 Studenten, 2 Studentinnen im Alter von 21 bis 34 Jahren) durchgeführt. Die Probanden waren nüchtern und hatten keine Praemedikation, auch kein Atropin, erhalten. Nach ausreichender Liegezeit, sobald sich Blutdruck und Pulsfrequenz stabilisiert hatten, wurden die Ruhewerte bestimmt. Die Injektion der Präparate - es wurde abwechselnd G 29505 oder Estil gewählt - erfolgte in eine Vene am Handrücken in einer Dosierung von 5 mg/kg.

Während der regelmäßig auftretenden Phase der Apnoe wurden die ballistocardiographischen Registrierungen durchgeführt. Von den zehn Registrierungen konnten sieben ausgewertet werden; bei dreien wurde die Registrierung durch äußere Störungen unterbrochen, so daß sie nicht verwertbar waren.

Folgende Werte wurden ermittelt: Schlagvolumen (V_s), Pulsfrequenz (Fr), Minutenvolumen (V_m), peripherer Widerstand (W) und Herzleistung (L).

Die Registrierungen erfolgten zunächst während einer Ruheperiode (bis 11 Minuten); dann möglichst schnell hintereinander nach intravenöser Injektion des Phenoxvessigsäureamids (bis 95 sec. nach Injektion), weiterhin im Abstand von mehreren Minuten während einer Nachperiode, in der die Versuchspersonen erwachten und voll ansprechbar wurden (bis 15 Minuten nach intravenöser Injektion).

Für die Auswertung der Ergebnisse wurde aus den Ruhewerten jeder einzelnen Versuchsperson der Mittelwert bestimmt und dieser = 100% gesetzt. Von den Werten der ersten Registrierung nach der Injektion sowie den Mittelwerten der Nachperiode wurden die prozentualen Änderungen, bezogen auf den jeweiligen Mittelwert des Ruhewertes, errechnet. Aus diesen Prozentzahlen wurde der Mittelwert $\bar{x}$ und der mittlere Fehler des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$ aller Untersuchungen bestimmt.

17. ERGEBNISSE

Die Richtungsänderungen der bestimmten Kreislaufgrößen verliefen bei allen sieben Versuchen gleichsinnig. Die Effekte traten so flüchtig auf, daß 2 Minuten nach Beginn der i. v. Injektion die Ruhewerte annähernd wieder erreicht wurden. Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen werden in den Abbildungen 6 bis 12 dargestellt.

Für die Auswertung der Ergebnisse wurde aus den Ruhewerten jeder einzelnen Versuchsperson der Mittelwert bestimmt und dieser = 100% gesetzt. Von den Werten der ersten Registrierung nach der Injektion sowie den Mittelwerten der Nachperiode wurden die prozentualen Änderungen, bezogen auf den jeweiligen Mittelwert des Ruhewertes, errechnet. Aus diesen Prozentzahlen wurde der Mittelwert $\bar{X}$ und der mittlere Fehler des Mittelwertes $S_{\bar{X}}$ aller Untersuchungen bestimmt.

Pulsfrequenz (P) (Tabelle I) (Abb. 1)

In der Ruheperiode lag die Schlagfolge des Herzens zwischen 73 und 108/Minute; sie steigerte sich auf 113 bis 155/Minute nach der Injektion. Im Mittel entsprach dies einer Zunahme von 24% $47 \pm 10\%$. Nach 2 Minuten hatte sich die Pulsfrequenz normalisiert ($-5 \pm 5\%$).

Schlagvolumen (Vs) (Tabelle II) (Abb. 2)

Die Werte der Ruheperiode lagen zwischen 24,5 und 35,3 ml. Nach Injektion setzte eine Steigerung um $90 \pm 29\%$ ein. Die Absolutwerte lagen zwischen 41,8 und 131,0 ml. 15 Minuten nach Beginn der Injektion lag das Schlagvolumen mit $-10 \pm 6\%$ etwas niedriger als der Ausgangswert (25,3 - 67,2 ml).

Minutenvolumen (Vm) (Tabelle 3) (Abb. 3)

Aus der gesteigerten Pulsfrequenz und dem vergrößerten Schlagvolumen errechnete sich gegenüber den Ruhewerten (2,5 - 6,9 c.) eine Zunahme um $17 \pm 42\%$, wobei die Absolutwerte zwischen 4,3 und 15,3 l/Minute lagen. Nach Abklingen der Wirkung wurden die Ausgangswerte um $-10 \pm 5\%$ unterschritten.

Herzleistung (L) (Tabelle 4) (Abb. 4)

Diese variierte in Ruhe von 3,3 bis 8,6 mkg und steigerte sich unmittelbar nach der Injektion um 131 $\pm 41\%$ (6,0 - 21,3 mkg). Die Ruhewerte wurden

P. Fr.

/min
ml.
20.0 20.0

dyn. cr. sec.⁻⁵

19.0 19.0

18.0 18.0

17.0 17.0

16.0 16.0

15.0 15.0

14.0 14.0

13.0 13.0

12.0 12.0

11.0 11.0

10.0 10.0

9.0 9.0

8.0 8.0

7.0 7.0

6.0 6.0

5.0 5.0

4.0 4.0

3.0 3.0

2.0 2.0

1.0 1.0

Ruhewerte:

Bis 12 Minuten registriert

(Zeit in Minuten nach Lagerung)

IN2. →

Fall 1

(Abb. 6)

Werte nach Injektion:

a) 25-95 Sekunden

(Zeit in Sekunden nach Injektion Beginn)

b) 2-15 Minuten
(Zeit in Minuten nach Injektion Beginn)

Schlagvolumen (V_g) ——— (ml)
Minutenvolumen (V_m) ——— (l / min.)
Puls (P) ——— (Schlag / min.)
Widerstand (W) ——— (dyn. Sec / cm²)
Leistung (L) ——— (mkg / min.)



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95

ml
L.m/kg/min
P. Fr.
20.0

dyn.cm/sec
4000

Ruhewerte:
Bis 12 Minuten registriert
(Zeit in Minuten nach Lagerung)

Fall 2

(Abb. 7)

Werte nach Injektion:
a) 25-85 Sekunden
(Zeit in Sekunden nach Injektion Beginn)

INJ.

b) 2-15 Minuten
(Zeit in Minuten nach Injektion Beginn)

Schlagvolumen (V_g) — (l / min.)
Minutenvolumen (V_m) — (l / min.)
Pulswert (P) — (Schlag / min.)
Widerstand (WR) — (dyn. Sec / cm s)
Leistung (L) — (mkg / min.)



ml
L, mkg/min
20.0 20.0

P, Fr
ml
20.0 20.0

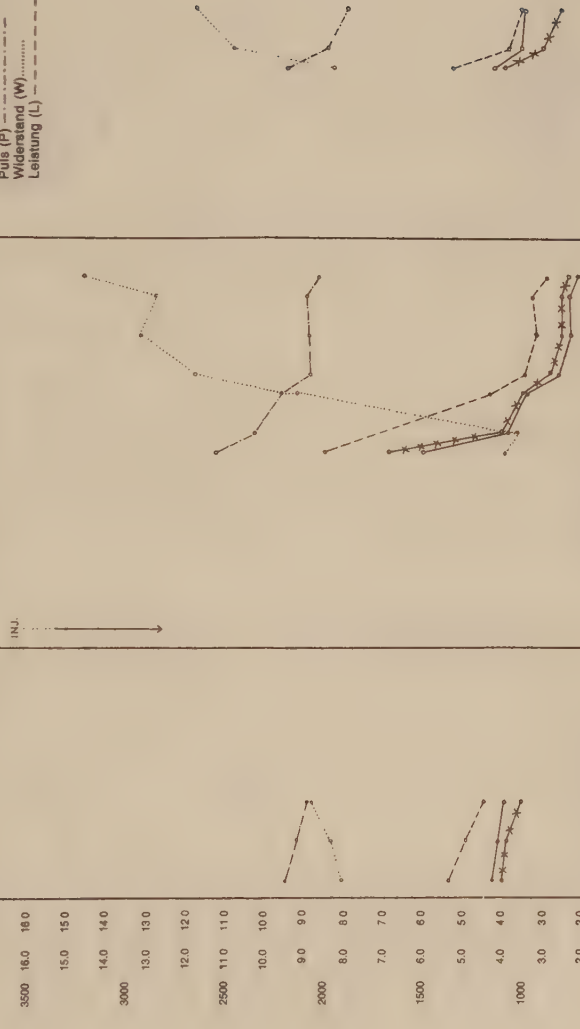
Ruhewerte:
Bis 12 Minuten registriert
(Zeit in Minuten nach Lagerung)

Fall 3 (Abb. 8)

Werte nach Injektion:
a) 25-95 Sekunden
(Zeit in Sekunden nach Injektion Beginn)

b) 2-15 Minuten
(Zeit in Minuten nach Injektion Beginn)

INJ. →



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95

160
L mkg/min
20.0

P. Fr.
ml
20.0

dyn-cm/sec.²

4000

18.0 17.0

16.0 15.0

14.0 13.0

12.0 11.0

10.0 9.0

8.0 7.0

6.0 5.0

4.0 3.0

2.0 1.0

500

Ruhewerte:
Bis 12 Minuten Registriert.
(Zeit in Minuten nach Lagerung)

INJ →

Fall 4 (Abb. 9)

Werte nach Injektion:
a) 25 Sek. nach Injektion
(Zeit in Sekunden nach Injektion Beginn)



b) 2-15 Minuten
(Zeit in Minuten nach Injektion Beginn)

Schlagvolumen (Vs) (ml)
Minutenvolumen (Vm) (l/min.)
Puls (P) (Schlag/min.)
Widerstand (Wg) (dyn. sec/cm s)
Leistung (L) (mkg/min.)



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

ml
L

P, F_r
mmHg/min
20.0 20.0

dyn·cm/sec
4000

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

Ruhewerte:

Bis 12 Minuten registriert

(Zeit in Minuten nach Lagerung)

INJ

Fall 5

(Abb. 10)

Werte nach Injektion:

a) 25-95 Sekunden

(Zeit in Sekunden nach Injektion Beginn)

a) 2-15 Minuten
(Zeit in Minuten nach Injektion Beginn)

Schlagvolumen (V_g) (ml)
Minutenvolumen (V_m) (l/min.)
Pulsdruck (P) (mmHg)
Widerstand (W) (dyn·sec/cm⁵)
Leistung (L) (mkg/min.)



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

ml
L. m/kg/min

P. Fr.
ml
20.0

dyn. cm²/sec²

4000

3500

3000

2500

2000

1500

1000

500

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

ml
L. mkg/min
20.0

P. Fr₁

dyn · cm / sec²

400

3500

3000

2500

2000

1500

1000

500

19.0

18.0

17.0

16.0

15.0

14.0

13.0

12.0

11.0

10.0

9.0

8.0

7.0

6.0

5.0

4.0

3.0

2.0

1.0

0.0

-1.0

-2.0

-3.0

-4.0

-5.0

-6.0

-7.0

-8.0

-9.0

-10.0

-11.0

-12.0

-13.0

-14.0

-15.0

-16.0

-17.0

-18.0

-19.0

-20.0

-21.0

-22.0

-23.0

-24.0

-25.0

-26.0

-27.0

-28.0

-29.0

-30.0

-31.0

-32.0

-33.0

-34.0

-35.0

-36.0

-37.0

-38.0

-39.0

-40.0

-41.0

-42.0

-43.0

-44.0

-45.0

-46.0

-47.0

-48.0

-49.0

-50.0

-51.0

-52.0

-53.0

-54.0

-55.0

-56.0

-57.0

-58.0

-59.0

-60.0

-61.0

-62.0

-63.0

-64.0

-65.0

-66.0

-67.0

-68.0

-69.0

-70.0

-71.0

-72.0

-73.0

-74.0

-75.0

-76.0

-77.0

-78.0

-79.0

-80.0

-81.0

-82.0

-83.0

-84.0

-85.0

-86.0

-87.0

-88.0

-89.0

-90.0

-91.0

-92.0

-93.0

-94.0

-95.0

-96.0

-97.0

-98.0

-99.0

-100.0

-101.0

-102.0

-103.0

-104.0

-105.0

-106.0

-107.0

-108.0

-109.0

-110.0

-111.0

-112.0

-113.0

-114.0

-115.0

-116.0

-117.0

-118.0

-119.0

-120.0

-121.0

-122.0

-123.0

-124.0

-125.0

-126.0

-127.0

-128.0

-129.0

-130.0

-131.0

-132.0

-133.0

-134.0

-135.0

-136.0

-137.0

-138.0

-139.0

-140.0

-141.0

-142.0

-143.0

-144.0

-145.0

-146.0

-147.0

-148.0

-149.0

-150.0

-151.0

-152.0

-153.0

-154.0

-155.0

-156.0

-157.0

-158.0

-159.0

-160.0

-161.0

-162.0

-163.0

-164.0

-165.0

-166.0

-167.0

-168.0

-169.0

-170.0

-171.0

-172.0

-173.0

-174.0

-175.0

-176.0

-177.0

-178.0

-179.0

-180.0

-181.0

-182.0

-183.0

-184.0

-185.0

-186.0

-187.0

-188.0

-189.0

-190.0

-191.0

-192.0

-193.0

-194.0

-195.0

-196.0

-197.0

-198.0

-199.0

-200.0

-201.0

-202.0

-203.0

-204.0

-205.0

-206.0

-207.0

-208.0

-209.0

-210.0

-211.0

-212.0

-213.0

-214.0

-215.0

-216.0

-217.0

-218.0

-219.0

-220.0

-221.0

-222.0

-223.0

-224.0

-225.0

-226.0

-227.0

-228.0

-229.0

-230.0

-231.0

-232.0

-233.0

-234.0

-235.0

-236.0

-237.0

-238.0

-239.0

-240.0

-241.0

-242.0

-243.0

-244.0

-245.0

-246.0

-247.0

-248.0

-249.0

-250.0

-251.0

-252.0

-253.0

-254.0

-255.0

-256.0

-257.0

-258.0

-259.0

-260.0

-261.0

-262.0

-263.0

-264.0

-265.0

-266.0

-267.0

nach Abklingen der Wirkung unterschritten, im Mittel um $15 \pm 3\%$ (3,3 - 6,8 mkg).

Peripherer Widerstand (W) (Tabelle 5) (Abb. 5)

Unter der Wirkung des Phenoxyessigsäureamids erfolgte zunächst eine kurzfristige Abnahme des peripheren Widerstandes um $55 \pm 6\%$ (1375 - 455 dyn sec cm⁻⁵). Die Ruhewerte lagen zwischen 1079 und 2833 dyn sec cm⁻⁵. In der Nachperiode 2 bis 15 Minuten nach Injektion war eine Steigerung um $13 \pm 2\%$ gegenüber den Ruhewerten zu finden (1460 - 2910 dyn sec cm⁻⁵).

18. DISKUSSION

Im Gegensatz zu klinischen Beobachtungen während einer Kurznarkose mit G 29505 bzw. Estil, wobei keine wesentlichen Veränderungen der Pulsfrequenz oder des Blutdruckes erfaßt wurden, zeigten die Ergebnisse der ballistocardiographischen Untersuchungen, daß erhebliche Kreislaufveränderungen auftraten. Hierbei konnten keine Wirkungsunterschiede zwischen G 29505 und Estil festgestellt werden. Im Vordergrund standen die im Einzelfall beträchtlichen Steigerungen des Kreislaufminutenvolumens und der Herzleistung. Diese Befunde stehen zunächst in deutlichem Gegensatz zu den Kreislaufwirkungen der Barbiturate, die fast regelmäßig zu einer Verkleinerung des Schlag- und Minutenvolumens bei erhöhtem peripherem Widerstand führen. Die Kreislaufumstellung, wie sie durch die in der Nachperiode erfaßten Werte charakterisiert wurde, deutete jedoch auf eine Kreislaufsituation hin, wie sie häufig durch die Barbiturate bedingt wird: Verminderung des Minutenvolumens und Erhöhung des peripheren Widerstandes.

Bei der Bewertung der Kreislaufwirkungen darf nicht verkannt werden, daß die rasch erfolgenden Kreislaufumstellungen mit der nachgewiesenen Steigerung des Schlagvolumens, des Minutenvolumens, der Herzfrequenz und damit der Herzleistung auf das Mehrfache (bis 5 und 6-Fache) der Ruhewerte, auch wenn sie nur kurzfristig anhalten, und einer nachfolgenden Reduzierung des Minutenvolumens bei Steigerung des peripheren Widerstandes eine sehr starke Belastung des Herz-Kreislaufsystems darstellen. Bei älteren Patienten, besonders wenn gleichzeitig eine Arteriosklerose mit eingeschränkter Gefäßreagibilität besteht, kann diese akute Kreislaufbelastung nicht ungefährlich sein.

Bei der Auswertung der Literatur (FREY, HERRMANN, HENSCHEL, JUST,

FEUERSTEIN, BOVAY, JUNOS, BOUREAU, KERN, HUGUENARD etc.) über die Anwendung von G 29505 bei über 1000 Patienten beiderlei Geschlechts in Altersstufen zwischen 5 Monaten und 91 Jahren stellte sich heraus, daß hinsichtlich der Art der Anwendung keine wesentlichen Unterschiede gegenüber der Barbituratnarkose zu erkennen waren. Die erwähnten Autoren beschreiben, daß die Narkose unmittelbar nach Injektion von G 29505 (bei einer Dosierung von 5 bis 7 mg/kg) eintrat, ohne daß sich subjektiv unangenehme Reaktionen einstellten; sie erwähnen ferner, daß sich keine Exzitation beobachten ließ. In allen Veröffentlichungen wird auch betont, daß bei den Patienten nach Verabfolgung der Substanz mit Einsetzen der Narkose ein Stadium der Hyperventilation auftritt. Nach BOUREAU liegt der geeignete Zeitpunkt für den Beginn des chirurgischen Eingriffes unmittelbar nach Beendigung der Hyperventilation. Da Estil bzw. G 29505 eine sehr kurze Wirkungsdauer haben, wurden Versuche zur Verlängerung der Narkosedauer unternommen. Dies gelang durch erneute Injektion der halben ursprünglichen Dosis oder auch durch Vorbehandlung mit Chlorpromazin, Reserpin und Meprobromat. Es muß jedoch bemerkt werden, daß die Erholungszeit sich entsprechend verlängerte, wenn die Narkosedauer verlängert wurde, sei es durch wiederholtes Verabfolgen oder durch die erwähnten Substanzen. Stets jedoch erwachte der Patient aus der Narkose mit einem Gefühl des Wohlbefindens.

HENSCHEL und JUST bemerkten, daß in der Narkose die Sehnenreflexe erhalten blieben und die Pupillen auf Lichtreize reagierten. Beim Übergang zu tieferen Narkosestadien verengten sich die Pupillen und reagierten nur noch sehr träge auf Lichtreize. Es wurden unter Narkose mit G 29505 keine bedeutsamen Veränderungen von Blutdruck oder Pulsfrequenz beobachtet. Die Speichelabsonderung blieb normal, die Gesichtsfarbe variierte zwischen normalem und hellem Rosa. Im EKG traten keine Veränderungen auf, das Electroencephalogramm zeigte die gleichen Veränderungen wie bei der Barbituratnarkose. Allerdings wurde beobachtet, daß sich der Normalzustand bei der G 29505-Narkose schneller wieder einstellt als bei der Verwendung von Barbituraten.

Es wurde weiterhin vermerkt, daß die Anwendung der Präparate während der Menses ohne Einfluß auf die Menstruationsblutung bleibt. Allergische Reaktionen wurden nur selten beobachtet.

Die wichtigste Nebenwirkung, von der bereits die Rede war und die bei einer Reihe von Patienten auftrat, bestand in einer vorübergehenden Verhärtung des Venenabschnittes in der Gegend der Einstichstelle, wenn die Na-Benzotat-lösung benutzt wurde. Diese Nebenwirkung konnte jedoch durch die Verwendung der 5%igen sterilen Lecithin-Emulsion gemildert werden (KREUSCHER).

19. VORZÜGE DES MITTELS

Ein großer Vorzug dieser neuen Verbindung besteht darin, daß sie unter Bedingungen angewandt werden kann, die bei anderen Methoden eine Narkose riskant erscheinen lassen. G 29505 wurde zum Beispiel bei Patienten verwandt, die an Bronchialasthma litten, ohne daß unerwünschte Folgen auftraten (JUNOD).

HUGUENARD zeigte, daß G 29505 ohne Komplikationen herzkranken Patienten (Altersherz, Cor pulmonale, Schenkelblock, Koronarinsuffizienz) verabfolgt werden konnte.

Ferner fand HUGUENARD, daß G 29505 in seiner Klinik gute Dienste tat bei der Behandlung von ambulanten Patienten, die Angst vor der Lokalanästhesie hatten. Er schläfernte seine Patienten mit G 29505 ein und applizierte die Lokalanästhesie; beim wachen Patienten wurde dann der Eingriff durchgeführt.

20. KOMBINATIONSMÖGLICHKEITEN MIT ANDEREN MITTELN

Wenn eine Muskelentspannung während einer kurzen Zeit erforderlich ist, kann jedes muskelerschlaffende Mittel, Curare oder Succinylcholin, injiziert und anschließend eine endotracheale Intubation durchgeführt werden. Die Narkose kann dann mit einer Stickoxydul-Sauerstoff-Mischung weitergeführt werden.

HUGUENARD hält G 29505 für ein ausgezeichnetes Mittel zur Einleitung einer Narkose.

21. INDIKATIONEN FÜR DIE ANWENDUNG DES PHENOXYESSIGSÄURE-AMID-DERIVATES (NACH CORSSON)

G 29505 ist indiziert zur Anaesthetie von Patienten, an denen chirurgische oder diagnostische Eingriffe kurzer Dauer vorgenommen werden.

a.) Allgemeine Chirurgie:

Behebung von Lacerationen, Inzision und Drainage von Abszessen, Hautübertragungen, Verbandwechsel (besonders bei Brandwunden), Biopsie gutartiger und maligner Laesionen, Haemorroidektomie.

b.) Orthopädische Chirurgie:

Einrichten von Frakturen, Gelenksperren, Luxationen.

- c.) Kieferchirurgie:
Multiple Zahnextraktionen, Entfernung von Nähten (Hasenscharten-Korrektur, Palatoplastik), Behebung kleiner intraoraler Laesionen.
- d.) Neurochirurgie:
Carotisangiogramm, Pneumoencephalogramm, Lumbalpunktion.
- e.) Ophthalmologie:
Tonometrie (kongenitales Glaukom), Goniometrie, Staroperation.
- f.) Gynäkologie:
Dilatationen der Cervix und Curettage, Kolposkopie.

22. KONTRAINDIKATIONEN FÜR DIE ANWENDUNG DES G 29505

- a.) Chirurgische Eingriffe von längerer Dauer als zehn Minuten.
- b.) Hypertonie.
- c.) Gewöhnung an Alkohol, Barbiturate oder Opiate.
- d.) Endokrine Störungen, Hyperthyreoidismus, Patienten unter Steroidtherapie.
- e.) Fehlen geeigneter Venen (Gefahr der paravenösen oder der irrtümlichen intraarteriellen Injektion).
- f.) Schwere Herzdekompensation.

23. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die operativ erforderliche Narkosetiefe tritt innerhalb von 30 sec. nach der i. v. Injektion ein. Das Präparat besitzt hypnotische und analgetische Wirksamkeit, wodurch bei kurzdauernden Eingriffen zusätzliche Medikamente überflüssig werden.

Die Hyperventilation stellt gegenüber der Atemdepression durch die Barbiturate einen wichtigen Fortschritt dar.

Die Patienten weisen nur selten Übelkeit oder Erbrechen auf und die Analgesie dauert postoperativ bis zu 15 Min. länger als das hypnotische Stadium.

Der Patient ist straßenfähig innerhalb 15 bis 30 Minuten. Unbefriedigend bleibt die noch zu hohe Venenunverträglichkeit, in deren Folge es zu Verhärtungen, aber auch Thrombosen und Thrombophlebitis kommt.

Nach den eigenen Kreislaufuntersuchungen mit der Ballistocardiographie treten kurzdauernde Kreislaufumstellungen auf mit Steigerung der Pulsfrequenz, Erhöhung des Schlag- und Minutenvolumens und Vergrößerung der Herzleistung; der periphere arterielle Gefäßwiderstand nimmt ab. Nach 2 Minuten sind die Ausgangswerte annähernd wieder erreicht.

24. ZUSAMMENFASSUNG

In dem Eugenol-Derivat, 2 Methoxy-4-allylphenoxyessigsäure-N, N-diäthylamid (G 29505) stellt die Firma Geigy ein neuartiges i. v. Narkosemittel her von sehr kurzer Wirkungsdauer. Die ersten Narkosen in Deutschland wurden von R. FREY 1956 durchgeführt. Der wichtigste Vorteil liegt bei klinischer Dosierung (5 mg/kg) in einer kurzen Wirkungsdauer mit rasch einsetzender Erholung und Straßenfähigkeit und in einer fehlenden Atemdepression. Trotz eines inzwischen umfangreichen klinischen Erfahrungsgutes blieb das Präparat in der klinischen Prüfung, da infolge der Wasserunlöslichkeit der Wirksubstanz bisher keine befriedigende Form für die i. v. Applikation gefunden werden konnte.* Ein vorübergehend im Handel befindliches Präparat, Estil, der Firma Reiss, besaß die gleiche Wirksubstanz mit einem anderen, gefäßwandschädigenden chemischen Lösungsvermittler. Klinische Wirkungsunterschiede im Hinblick auf die Narkose bestand nicht. Wegen ernster lokaler Komplikationen bei versehentlich intraarterieller Injektion wurde das Mittel aus dem Handel gezogen.

Nach Besprechung der pharmakologischen und klinischen Literatur wird die eigene Fragestellung und Methodik dargestellt.

Mit Hilfe der Ballistocardiographie wurden Kreislaufuntersuchungen bei 10 gesunden Personen in der Phenoxyessigsäureamidnarkose durchgeführt. Dabei fand sich unmittelbar nach Einsetzen der Narkose eine kurzdauernde Kreislaufumstellung mit Anstieg der Pulsfrequenz, des Schlag- und Herzminutenvolumens sowie der Herzleistung. Der arterielle Gefäßwiderstand nahm ab. Diese Kreislaufänderungen stehen geradezu im Gegensatz zu denen, die unter einer Barbituratnarkose auftreten. Zwei Minuten nach Einsetzen der Änderungen werden die Ruhewerte wieder erreicht.

Die Vorteile und Nebenwirkungen des Mittels wurden beschrieben sowie eine Abgrenzung der Indikationen durchgeführt.

* G 29505 ist niemals in den Handel gekommen.

LITERATUR

1. BEAUFORT, C.: Rapports entre l'effet respiratoire et la narcose de quelques dérivés de l'amide de l'acide phenoxy-acétique.
Annales Universitatis Saraviensis. Médecine 6, 3/4, p.216-242 (1953).
2. BOUREAU, J.: Premiers essais cliniques d'un anesthésique intra-veineux d'action ultra courte, le G 29505.
Anesthésie-Analgesie 15, 5, p.369-374 (1953).
3. BUCH, O.: Le comportement de la bromo-sulfo-phthaleine chez la rate sous G 29505.
Der Anaesthesist 7, 7, p.199-202 (1959).
4. CORSEN, G.: Persönliche Mitteilung.
5. FEURSTEIN, V.: L'anesthésique intra-veineux G 29505.
Rapport clinique provisoire.
Der Anaesthesist 6, 3, p.170-179 (1957).
6. FREY, R. und
 HERRMANN, K. J.: Ein intravenöses Kurznarkotikum aus der Gruppe der Phenoxyessigsäureamide (G 29505).
Der Anaesthesist 6, 3, p.170-173 (1957).
7. HENSCHEL, W. F.
 und JUST, O.: Zur Anwendung des neuartigen intravenösen Kurznarkotikums G 29505 (Phenoxyessigsäureamid-Verbindung) bei poliklinischen Eingriffen.
Der Anaesthesist 6, 3, p.174-177 (1957).
8. IBID, A.: Sur l'effet anti convulsivant du G 29505.
Archiv. Intern. de Pharmac. et Ther. 114, fasc.3-4, p.439-445 (1953).
9. JUNOD, M.: Premières impressions cliniques du G 29505.
Anesth. Analg. 16, 1057 (1959).
10. KERN, E.: La N. N. Diethylamide de l'acide 2-methoxy-4-allyl-phenoxyacétique (G 29505).
Anesth. Analg. 16, 942 (1959).

11. KLENSCH, H.: Methodische Voraussetzungen für die Brauchbarkeit der Ballistocardiographie. Z. ges. exp. Med. 119, 394 (1952).
12. KREUSCHER, H.: Persönliche Mitteilungen.
13. PULVER, R.: Über den Stoffwechsel des neuen kurzwirkenden Injektionsnarkotikums 2-Methoxy-4-allyl-phenoxyessigsäure-N, N-diäthylamid G 29505. Der Anaesthesist 6, 3, p.167-170 (1957).
14. THUILLIER, M. J. und DOMENJOZ, R.: Zur Pharmakologie der intravenösen Kurznarkose mit 2-Methoxy-4-allyl-phenoxyessigsäure-N, N-diäthylamid (G 29505). Der Anaesthesist 6, 3, p.163-167 (1957).
15. THUILLIER, J. und DOMENOZ, R.: Propriétés pharmacologiques de la N. N. diethylamide de l'acide 2-methoxy-4-allyl phenoxyacétique (G 29505), anesthésique intraveineux d'action ultracourte. Anesthésie-Analgesie 15, 5, p. 853-863 (1958).
16. WEIS, K. H. und F. FISCHER: Die Folgen der Injektion von Thiopental, Hexobarbital und eines neuen intravenösen Kurz-Narkosemittels (2-Methoxy-4-allylphenoxyessigsäure-N, N-diäthylamid) in die Arteria femoralis der Ratte. Chirurg 33, 134-138 (1962).
17. WIEDEMANN und SUSSTRUNK: Exposé complémentaire sur le G 29505/R 1671, narcotique intraveineux de brève durée, Basel (1957).

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

- Abb. 1 und Tab. 1: Veränderungen der Pulsfrequenz nach Injektion von 5 mg/kg des Phenoxyessigsäurederivates bei sieben Versuchspersonen.
- Abb. 2 und Tab. 2: Die Veränderungen des Schlagvolumens nach Injektion des Phenoxyessigsäurederivates bei sieben Versuchspersonen.
- Abb. 3 und Tab. 3: Die Veränderungen des Minutenvolumens.
- Abb. 4 und Tab. 4: Die Veränderungen der Herzleistung (m³/log/min).
- Abb. 5 und Tab. 5: Die Veränderungen des Widerstands (dyn/sec/cm⁻⁵).
- Abb. 6 bis 12: Graphische Darstellung der verschiedenen Kreislaufveränderungen bei den sieben einzelnen Versuchspersonen.

Für die freundliche Überlassung des Themas und die mir bei meiner Arbeit gewährte Unterstützung sei an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. R. FREY, Direktor des Instituts für Anaesthesiologie der Universität Mainz, Herrn Dr. med. W. EGER, Frauenklinik der Universität Mainz sowie Herrn Prof. Dr. med. G. CORSEN, Department of Anesthesiology, University Hospital, University of Michigan, Ann Arbor, U. S. A., meine besondere Dankbarkeit bezeugt.

LEBENS LAUF

Ich, Josef Kramer, wurde am 7.12.1924 als Sohn des Salig Kramer und seiner Ehefrau Frida, geb. Reimer, in New York geboren.

Bis 1943 besuchte ich die Elementar-Schule und die Boys High School in Brooklyn, New York. Anschließend absolvierte ich meinen Militärdienst bei der Armee.

Im April 1946 begann ich mein Medizinstudium an der Universität Kentucky. Dort erhielt ich zwei Diplome, B.S. (Juli 1949) und M.S. (August 1950). Es folgten noch einmal zwei Jahre Militärdienst.

Im Oktober 1952 konnte ich mich an der Universität Bern (Schweiz) immatrikulieren. Nach 3 Semestern wechselte ich nach Mainz. Hier bestand ich das Physikum und begann mit dem klinischen Studium, das ich in der Schweiz und in Würzburg weiterführte und mit dem Staatsexamen in Mainz 1961 abschloß.

Während der Semesterferien arbeitete ich in verschiedenen Instituten, z.B. Sloan-Kettering Institute, im Queens General Hospital, New York.

Nach dem Staatsexamen kehrte ich nach den USA zurück. Ich arbeitete als "Interne" am Beth-Israel Hospital, New York, und später am Institut für Mikrobiologie, Seton Hall University, Jersey City. Jetzt bin ich Assistent am Kinderspital von Philadelphia.

